

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/095356 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 233/70, A61K 31/357, 31/416, 31/4178, 45/00, A61P 35/00, 43/00, C07D 305/14, 405/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006017

(22) 国際出願日: 2005 年3 月30 日 (30.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-107084 2004 年3 月31 日 (31.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): マナック株式会社 (MANAC INC.) [JP/JP]; 〒7200067 広島県福山市西町2丁目10番1号 Hiroshima (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木村 勝 (KIMURA, Masaru). 岩垣 博巳 (IWAGAKI, Hiromi). 常長 満 (TSUNENAGA, Mitsuru). 井上 進介 (INOUE, Shinsuke).

(74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 S V A X T S ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR GENERATING HEAT OR SINGLET OXYGEN AND COMPOSITION FOR CANCER TREATMENT EACH COMPRISING ORGANIC PEROXIDE OR CHEMILUMINESCENT COMPOUND

(54) 発明の名称: 有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱又は一重項酸素の発生剤及び癌治療用組成物

(57) Abstract: An agent for heat generation or singlet oxygen generation which, unlike anticancer agents of the alkylating agent type such as MMC, destroys cancer cells by the action of heat and/or singlet oxygen and is effective as a new cancer remedy alleviating the burden to be imposed on the patient. The heat and/or singlet oxygen generator or cancer remedy comprises an organic peroxide, e.g., a peroxide of an imidazole derivative, or a chemiluminescent compound, e.g., a dioxetane compound.

(57) 要約: MMCの様なアルキル化剤系の制癌剤とは異なる熱及び/若しくは一重項酸素の働きで癌細胞を死滅させ、患者への負担を軽減する新しい癌治療剤として有効な発熱剤や一重項酸素発生剤を提供する。イミダゾール誘導体の過酸化物などの有機過酸化物又はジオキセタン化合物等の化学発光化合物を含む熱及び/又は一重項酸素の発生剤又は癌治療剤。



WO 2005/095356 A1

## 明 細 書

有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱又は一重項酸素の発生剤  
及び癌治療用組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱又は一重項酸素の発生剤及び従来とは全く異なる熱又は一重項酸素で制癌効果を発現する医薬組成物に関するものである。

### 背景技術

[0002] 従来から、癌の治療法としては、一般的に、アルキル化剤である制癌剤を用いる方法や光を用いて一重項酸素を発生させる方法などがある。しかし、これらの方法では、癌細胞による耐性が出来やすいとか副作用が強いなどという欠点があった。また、従来行なわれている熱療法は、温泉などで暖めるなど癌細胞に直接働きかけるものではない。

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

[0003] したがって、本発明の目的は、従来の制癌剤に比べ、上記の副作用、耐性が出来にくく、患者への負担を軽減できる癌治療剤を提供することである。

#### 課題を解決するための手段

[0004] 本発明は、(1)有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤である。

[0005] 本発明は、(2)制癌又は細胞の突然死誘発のための、上記(1)記載の発生剤である。

[0006] 本発明は、(3)癌細胞が存在する部位の環境下で熱及び／又は一重項酸素を発生する、上記(1)又は(2)記載の発生剤である。

[0007] 本発明は、(4)細胞への取り込みが促進されている、上記(1)～(3)のいずれか1項記載の発生剤である。

[0008] 本発明は、(5)有機過酸化物がイミダゾール誘導体の過酸化物である、上記(1)～

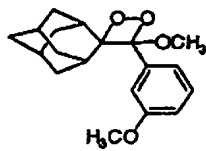
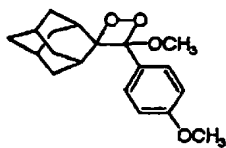
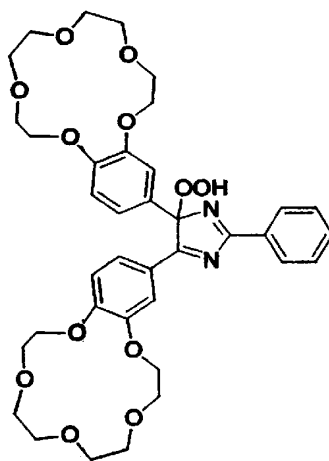
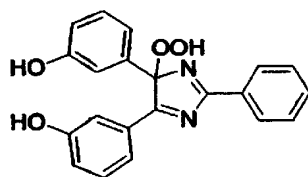
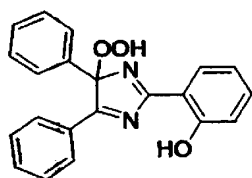
(4)のいずれか1項記載の発生剤である。

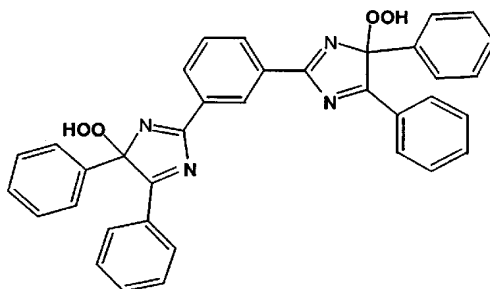
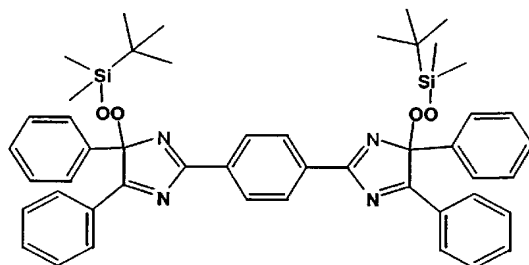
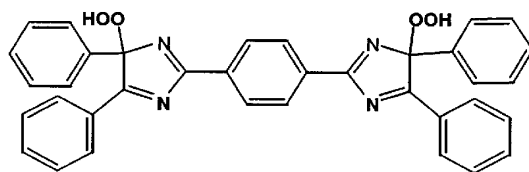
[0009] 本発明は、(6)化学発光物質がジオキセタン化合物である、上記(1)～(4)のいずれか1項記載の発生剤である。

[0010] 本発明は、(7)熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む癌の治療用医薬組成物である。

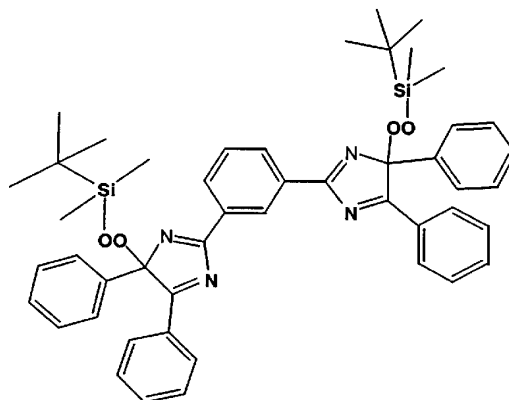
[0011] 本発明は、(8)熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む細胞の突然死を誘発するための医薬組成物である。

[0012] 本発明は、(9)





又は



で示される化合物である。

#### 発明を実施するための最良の形態

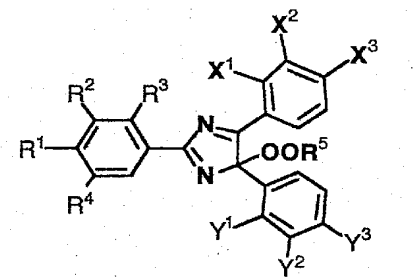
[0013] 本発明における有機過酸化物としては、例えば、ヒドロ過酸化物、過カルボン酸、過酸化ジアルキル、過酸化ジアシル、過酸化エステル、環状過酸化物、有機金属過酸化物、イミダゾール誘導体の過酸化物などが含まれるが、好ましくはイミダゾール

誘導体の過酸化物である。

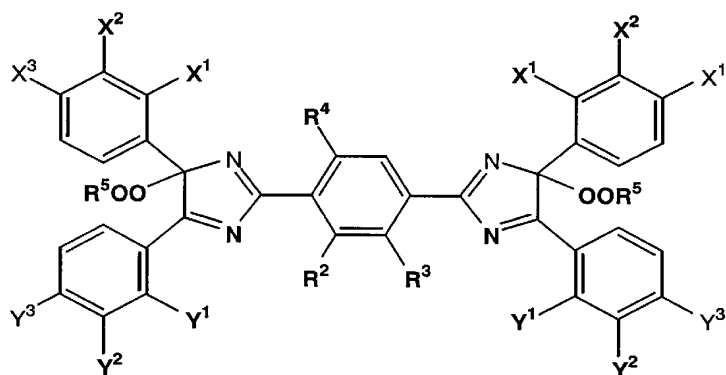
[0014] イミダゾール誘導体の過酸化物としては、例えば、イミダゾール類の4-ヒドロペルオキシドと4-シリルペロオキシドが特に好ましく、エンドペルオキシドも含まれる。

[0015] イミダゾール誘導体の過酸化物としては、例えば、次の化合物がある。

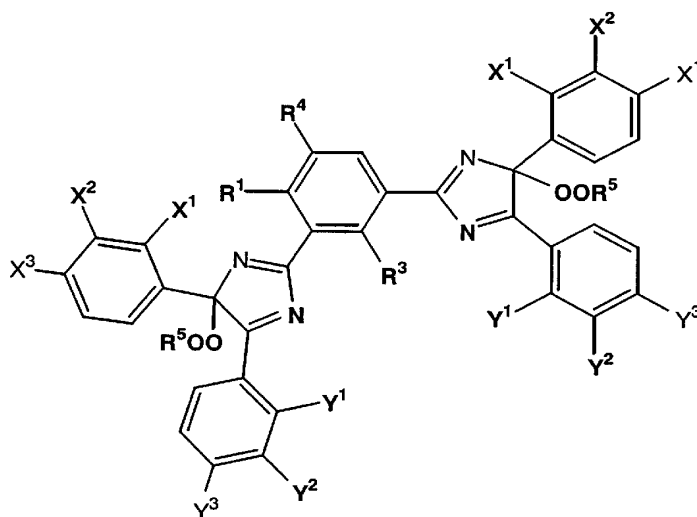
一般式1:



一般式2:

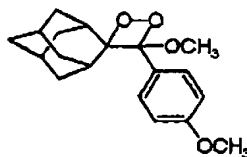


一般式3:



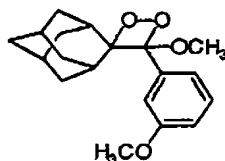
[0016] 一般式1、2及び3において、 $R^1$ 乃至 $R^4$ は置換基、原子団を表し、それがイミダゾール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるもので有れば特に制限を設けない。 $R^1$ 乃至 $R^4$ はそれぞれ独立に、水素原子又は適宜の置換基を表す。 $R^1$ 乃至 $R^4$ における置換基としては、例えば、第一級アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの低級アルキル置換アミノ基、フルオロ基、クロロ基、ブロム基、ヨード基などのハロゲン基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基があげられ、さらには、上記いずれかの置換基に置いて、その水素原子の一以上が上記した別の置換基によってさらに置換されていてもよい。好ましいのは、 $R^1$ および／若しくは $R^2$ がヒドロキシル基であるイミダゾール類の過酸化物である。 $R^1$ が低級アルキル置換アミノ基であるイミダゾール類の過酸化物である場合、そのアルキルアミノ基におけるアルキル基が隣接する炭素原子、例えば $R^2$ 及び／又は $R^4$ が結合する炭素原子と互いに結合し合い、例えば、ピペリジン環、ユロリジン環等の環構造を形成するものであってもよい。また、 $R^1$ 乃至 $R^4$ は、互いに同じか異なる単環式又は縮合多環式の複素環基及び芳香族環基であってもよく、それらの複素環基又は芳香族環基は、1以上の置換基を有していても良い。 $R^1$ 乃至 $R^4$ に於ける複素環基としては、例えば、イミダゾリン環、イミダゾール環、オキサゾリン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾリン環、チアゾール環、イソチアゾール環、ピロール環、フラン環などが挙げられ、芳香族環基としては、例えばベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環などがあげられる。

- [0017] 一般式1、2及び3において、 $R^5$ は置換基、原子団を表し、それがイミダゾール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるもので有れば特に制限を設けない。例えば、水素原子、トリメチルシリル基、ジメチル $\alpha$ -ブチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、アシル基など加水分解条件ではずれる官能基が挙げられる。
- [0018] 一般式1、2及び3において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、置換基、原子団を表し、それがイミダゾール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるもので有れば特に制限を設けない。例えば、第一級アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの低級アルキル置換アミノ基、フルオロ基、クロロ基、ブロム基、ヨード基などのハロゲン基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基があげられ、さらには、上記いずれかの置換基に置いて、その水素原子の1以上が上記した別の置換基によってさらに置換されていてもよい。
- [0019] 一般式1、2及び3において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ は、置換基、原子団を表し、それがイミダゾール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるもので有れば特に制限を設けない。例えば、第一級アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの低級アルキル置換アミノ基、フルオロ基、クロロ基、ブロム基、ヨード基などのハロゲン基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基があげられ、さらには、上記いずれかの置換基に置いて、その水素原子の1以上が上記した別の置換基によってさらに置換されていてもよい。
- [0020] 本発明における一般式1、2及び3の化合物は、熱及び一重項酸素を発生する。
- [0021] 本発明における化学発光化合物として、ホタルルシフェリン、海ホタルルシフェリン、ルミノール、アクリジン、ルシゲニン、ジオキセタン化合物などが挙げられるが、好ましくはジオキセタン化合物である。
- [0022] ジオキセタン化合物としては、例えば、テトラアルキルジオキセタン、ジオキセタン、ジオキセタジオン化合物などを挙げることができる。
- [0023] 好ましいジオキセタン化合物として





で示される3-(2'-スピアロアダマンタン)-4-メトキシ-4-(4''-メトキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン;及び



で示される3-(2'-スピアロアダマンタン)-4-メトキシ-4-(3''-メトキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン  
が挙げられる。

- [0024] 本発明における化学発光物質は、熱を発生する。
- [0025] 本発明において、過酸化イミダゾール誘導体又はジオキセタン化合物を含む発熱剤又は制癌剤は、20Kcal/molから90Kcal/mol程度の反応熱を発生する。また一重項酸素は高いもので収率が50%程度である。大腸癌のセルラインを用いMTT抗腫瘍感受性試験を行ったところ過酸化イミダゾール誘導体で培養時間48時間で50-100  $\mu$ M/cm<sup>2</sup>で急激に効果を現し市販のMMCと同程度の11%生存率という高い抗腫瘍性を示す。
- [0026] イミダゾール類の4-ヒドロペルオキシドと4-シリルペルオキシドから生成する化合物は、通常無毒と考えられる、相当するアミジン類、イミダゾール類及び場合によっては細胞活性を有する一重項酸素である。またジオキセタン類から生成する化合物は、相当するケトン類である。したがって、本発明の発熱剤及び医薬組成物は、正常な細胞の失活もしくは死滅による副作用を最小限に留めることが可能である。またこれらは癌細胞に突然死を誘発する特徴を持つ。本発明で治療出来る癌としては、特に限定されないが、例えば、肝臓癌、肺癌、胃癌、大腸癌、皮膚癌、子宮癌などである。
- [0027] 本発明において、発熱剤又は医薬組成物を癌細胞に到達させるには、患部への塗布、通常の注射を用いる。さらに、例えば医療用カテーテルをそけい部などから差し込み、血管を通して癌の位置に合わせ、次にカテーテルを通して溶液状の発熱剤又は医薬組成物を送り込む方法もある。また、注射器で直接局所に送り込む方法もあるが、この際なるべく早く癌細胞を死滅させるものが望ましい。

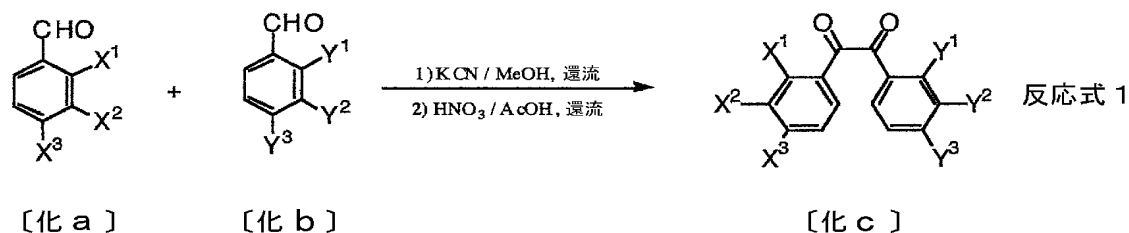
[0028] 本発明においては、有機過酸化物又は化学発光化合物が分解して出来る生成物が代謝されやすい構造を持つことが望ましい。本発明に用いられるイミダゾール誘導体の過酸化物、エンドペルオキシ体もしくはジオキセタン化合物は、これからの生成物が、相当するイミダゾール、アミジン類及びケトン類であり、これらは生体内に拡散しても正常細胞に影響は少ない点で、望ましい。

[0029] また、イミダゾール誘導体の過酸化物等の有機過酸化物、又はジオキセタン化合物等の化学発光化合物の分解を促進させる為にKOHやNaOHの水溶液、有機塩基であるアミン類やF<sup>-</sup>を含む無機塩基を患部に注入して反応を加速させることも可能である。

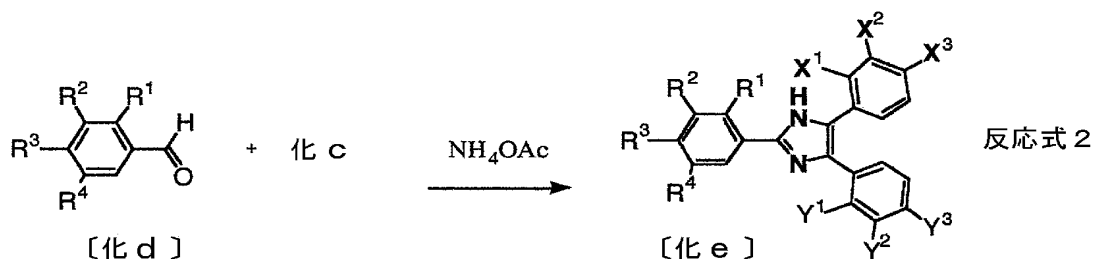
[0030] イミダゾール類の過酸化物、エンドペルオキシ体もしくはジオキセタン化合物が分解した生成物が代謝されやすい構造を持つこと、投与される過酸化物の量が少量であることなどが望ましい。

[0031] 本発明における一般式1のイミダゾール誘導体の過酸化物は、例えば以下の反応式1、反応式2及び反応式3(及び反応式4)の方法によって合成すること出来る。

[0032] 合成法1(ベンジル類の合成)

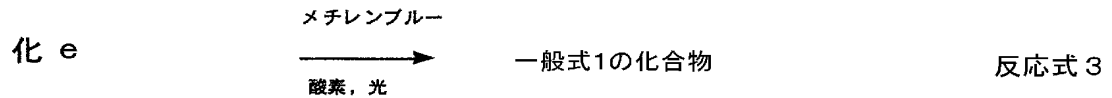


[0033] 合成法2(イミダゾールの合成)



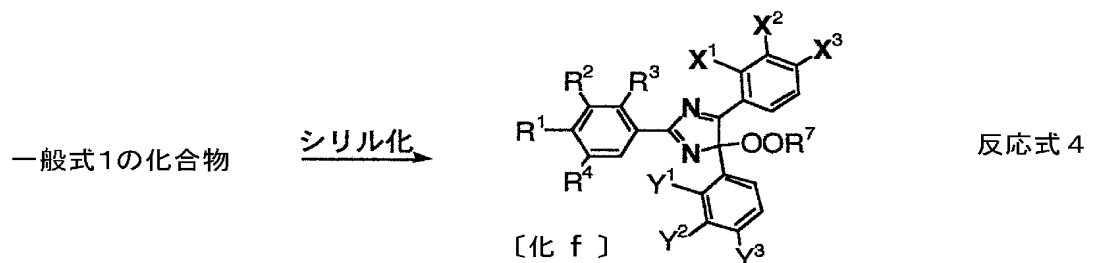
[0034] 合成法3(過酸化物の合成)

一般式1のイミダゾール誘導体の過酸化物は、Whiteらの方法で反応式3の通り反応を行うと一般的にXとYに異なる置換基がある場合も含めて合成できる。



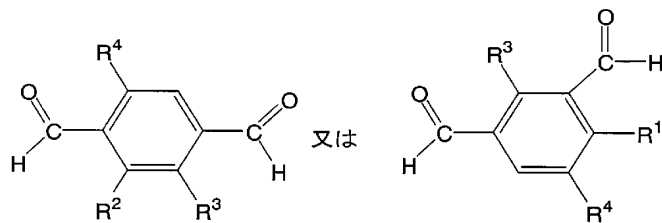
[0035] 合成法4(アルキルシリル誘導体の合成)

一般式1の過酸化物のトリアルキルシリル誘導体は、反応式4に示す通りの反応によって合成できる。



(式中、 $R^7$ は、トリアルキルシリル基であり、アルキル基は、 $C_1 \sim C_6$ 、特に $C_1 \sim C_4$ の直鎖又は分岐鎖アルキル基である)

[0036] 本発明の一般式2又は3のイミダゾール誘導体及びそのシリル化物は、一般式1のイミダゾール誘導体の合成法2において、[化d]の化合物に代えて、

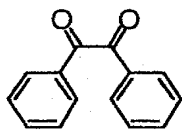


を用いることにより合成できる。

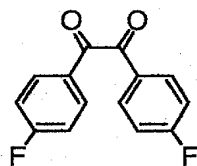
### 実施例

[0037] 本発明を以下に実施例及び試験例を用いて説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0038] 実施例1



〔化 g 〕



〔化 h 〕

原料となるベンジル類は反応式1に従い、対応するベンズアルデヒドのベンゾイン縮合、次いで硝酸酸化により合成した。対照的な〔化g〕はDavidsonらの方法で(Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling. J. Org. Chem. 1937, 2, 319)また〔化h〕はLutzらの方法で(Lutz, R. E.; Murphey, R. S. J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 478)合成した。

#### [0039] 実施例2

イミダゾール誘導体は、Davidsonらの方法を用いて反応式2の通り合成した(Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling. J. Org. Chem. 1937, 2, 319.)。酢酸中で〔化g〕又は〔化h〕と1当量あるいはやや過剰量の対応する置換ベンズアルデヒド、10当量の酢酸アンモニウムを4～5時間還流した後、常法で処理し、再結晶で精製し相当するイミダゾール(下に示す化合物)を良い収量(50～80%)で得た。それぞれのスペクトルデータ等を以下に示す。

2, 4, 5-トリフェニルイミダゾール(D. Davidson, M. Weiss, and M. Jelling, J. Org. Chem., 1937, 2, 319.): 無色針状; mp 282.5–283°C; IR(KBr) 1613(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13–7.60(m, 13H), 8.08(d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 12.7(s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 303(log  $\epsilon$  4.42)nm; MS(FAB)  $m/z$  297( $\text{M}^++1$ ); HRMS(FAB) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2$  297.1392, Found 297.1424; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$ : C, 85.11; H, 5.44; N, 9.45. Found: C, 85.08; H, 5.48; N, 9.43.

4, 5-ビス(4-フルオロフェニル)-2-(4-ジメチルアミノフェニル)イミダゾール: 無色針状; mp 232–233°C; IR(KBr) 1620(C=N) $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.01(s, 6H), 6.71(br s, 2H), 7.00(br s, 4H), 7.45(br s, 4H), 7.83(br s, 2H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 230(log  $\epsilon$  4.1), 323(4.5) nm; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3$ : C, 73.58; H, 5.10; N, 11.19. Found

2-(4-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジフェニルイミダゾール [A.H.Cook, D. G.

Jones; J. Che. Soc., 278(1941)]: 無色針状; mp 273–275°C;  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.84(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20–7.59(m, 10H), 7.88(d, J=8.4 Hz, 2H), 9.70(s, 1H), 12.4(s, 1H); IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3162(O–H), 1613(C=N), 1493, 1466, 1396, 1224, 1180, 839, 766, 739, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-vis(EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  221(log  $\epsilon$  =4.27), 298(4.43) nm; HRMS(FAB) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  313.1341( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Found 313.1341; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48. Found: C, 76.46; H, 5.69; N 8.23.

2-(3-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジフェニルイミダゾール(F. R. Japp, H. H. Robinson; Chem. Ber., 15, 1269(1882): 無色板状; mp 273–275°C;  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.77(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.16–7.58(m, 13H), 9.55(s, 1H), 12.6(s, 1H); IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3380(O–H), 1593(C=N), 1483, 1448, 1400, 1352, 1230, 1193, 791, 764, 729, 696  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-vis(EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  222(log  $\epsilon$  =4.43), 304(4.43) nm; HRMS(FAB) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  313.1341( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Found 313.1342; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 80.75; H, 5.16; N, 8.97. Found: C, 80.65; H, 5.19; N, 8.92.

2-(4-アミノフェニル)-4, 5-ジフェニルイミダゾール(Kalle&Co. Akt.-Ges. Ger., 1956, 950, 618.): 無色針状; m 253–256°C (文献値180°C); IR(KBr) 3360(N–H), 1613(C=N) $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.23(s, 2H), 6.48(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.25(m, 10H), 7.60(d, J=8.5 Hz, 2H), 12.4(br s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 309(log  $\epsilon$  450) nm; MS(FAB) m/z 312( $\text{M}^++1$ ; 100%); HRMS(FAB) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3$  312.1501, Found 312.1483; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 77.99; H, 5.71; N, 12.99. Found: C, 77.77; H, 5.73; N, 13.01.

2-(4-ニトロフェニル)-4, 5-ジフェニルイミダゾール: 黄色針状; mp 255–257°C; IR(KBr) 1603(C=N), 1518( $\text{NO}_2$ ), 1342( $\text{NO}_2$ ) $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35(m, 10H), 8.09(d, J=8.4Hz, 2H), 8.32(d, J=8.4Hz, 2H), 9.60(s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 222(log  $\epsilon$  4.28), 255(420), 386(4.29) nm; MS(FAB) m/z 342( $\text{M}^++1$ ; 100%); Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 73.89; H, 4.43; N, 12.31. Found: C, 73.87; H, 4.48; N, 12.24.

2-(4-ホルミルフェニル)-4, 5-ジフェニルイミダゾール(B. Radziszewskii, Ber.,

1877, 10, 70.): 黄色針状; mp 244–245.5°C; IR(KBr) 2970(C–H), 1698(C=O), 1607(C=N), 837, 766, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19–7.68(m, 10H), 7.97(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 10.05(s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 243(log  $\epsilon$  4.14), 301(3.94), 359(4.24) nm; MS(FAB)  $m/z$  325( $M^+$ ); HRMS(FAB)  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  325.1341, Found 325.1311; Calcd for Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 81.46; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 81.21; H, 5.02; N, 8.58.

2-(2'4'6'-トリメチルフェニル)-4,5-ジフェニルイミダゾール[G. R. Coraor, L.A. Cescon, R. Dessauer, E.F. Silversmith and E.J. Urban J. Org. Chem., 1971, 36(16), 2262–2267.]: 無色針状; mp 242–243°C; IR(KBr) 2922(C–H), 1605(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23(s, 6H), 2.32(s, 3H), 6.93(s, 2H), 7.32(br s, 6H), 7.47(br s, 2H), 7.69(br s, 2H), 8.81(br s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 222(log  $\epsilon$  4.39), 284(4.17) nm; MS(FAB)  $m/z$  339( $M^+$ ); HRMS(FAB) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2$  339.1861, Found 339.1860; ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 82.96; H, 6.67; N, 8.06. Found: C, 83.07; H, 6.86; N, 7.93.

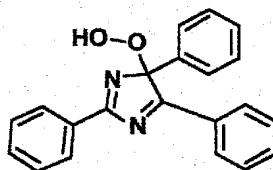
#### [0040] 実施例3

イミダゾール誘導体の過酸化物を反応式3に従ってWhiteらの方法(EH. White and M.J.C. Harding, Photochem. Photobiol., 1965, 4, 1129–1155)で合成した。

[0041] –78°Cにおいて、実施例2で得た各種イミダゾール誘導体をジクロロメタンに溶かし、増感剤としてメチレンブルーを数滴加え、酸素を吹き込みながら太陽灯を4～6時間照射した。反応終了後の反応混合物に直ちにアルコールを加え、低温(15°C以下)でジクロロメタンを留去することにより、単離した。結晶をアルコールで洗うことにより、高純度、高収率で下記の過酸化物(化A～化H及び化J～化L)を得た。また、同様にして得られた過酸化物を以下の方法でシリル化してシリル化過酸化物(化I)を得た。

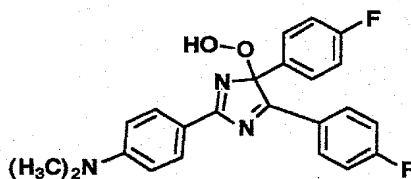
(シリル化法): 過酸化物のシリル化はコーリーらの方法を用いた。(E. J. Corey and A. Venkateswaru, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 6190–6191. G.R. Clark, M.M. Nikaido, C.K. Fair and J. Lin, J. Org. Chem., 1985, 50, 1994–1996.) すなわち、過酸化物に5当量のtert-ブチルジメチルシリルクロリド、及び触媒量のピリジンを加

えさせた後、シリカゲルを用いてクロマトにかけ分離精製した。



〔化 A〕

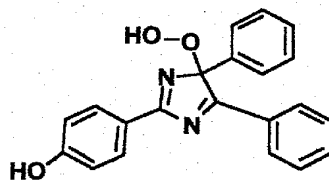
4-ヒドロペルオキシ-2,4,5-トリフェニル-4H-イソイミダゾール (E.H.White and M.J.C.Harding, Photochem. Photobiol., 1965, 4, 1129-1155.): 無色粉末; mp 108-110°C(dec.)(lit.<sup>11)</sup>, 110°C); IR(KBr) 1613(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22(t, J=7.8 Hz, 2H), 7.30-7.37(m, 4H), 7.48(dd, J=7.5, 5.5 Hz, 2H), 7.52(t, J=7.5 Hz, 2H), 7.59(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.95(d, J= 7.5 Hz, 2H), 8.38(d, J= 7.5 Hz, 2H), 13.62(br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(67 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  107.3(s), 124.5(d), 128.0(d), 128.6(d), 128.7(d), 128.9(d), 129.1(d), 129.5(d), 129.6(d), 131.3(s), 132.1(d), 132.8(d), 137.9(s), 169.6(s), 193.9(s); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 228(log  $\epsilon$  4.25), 281(4.32) nm; MS(FAB) m/z 329( $\text{M}^+$ +1); HRMS(FAB) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$  329.1265, Found 329.1290; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 76.81; H, 4.91; N, 8.53. Found: C, 76.45; H, 4.94; N, 8.43.



〔化 B〕

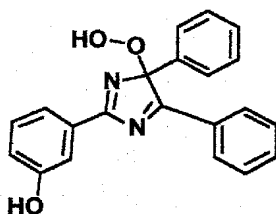
4,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロペルオキシ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-4H-イソイミダゾール (M. Kimura, H. Nishikawa, H. Kura., H. Lim, and E.H. White, CHEMISTRY LETTERS, 1993, 505-508): オレンジ粉末; mp 125-128°C(dec.); IR(KBr) 1603(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.01(s, 6H), 6.42(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.99(t, J=8.8 Hz, 2H), 7.17(t, J= 8.8 Hz, 2H), 7.44(dd, J=8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.88(d, J= 8.9 Hz, 2H), 8.35(dd, J=8.8, 5.3 Hz, 2H), 12.82(br s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 229(log  $\epsilon$  4.1), 307(4.2), 402(4.1) nm; Anal. Calcd for

$C_{23}H_{19}FN_2O_3$ : C, 67.81; H, 4.70; N, 10.31. Found: C, 67.35; H, 4.66; N, 10.12.



〔化 C〕

4-ヒドロペルオキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジフェニル-4H-イミダゾール: 288mgの原料を太陽光灯バブリング酸素の3時間の照射による反応で、淡黄色結晶として得た(241mg, 76%)。mp 125–127°C(dec.);  $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.93(d, J=8.5Hz, 2H), 7.20–7.63(m, 8H), 8.08(d, J=7.3Hz, 2H), 8.17(d, J=8.5Hz, 2H), 10.2(s, 1H), 12.2(br s, 1H); IR(KBr)  $\nu_{max}$  3396(O-H), 1607(C=N), 1510, 1437, 1319, 1278, 1170, 1087, 849, 754, 681 $cm^{-1}$ ; UV-vis(DMSO)  $\lambda_{max}$  295(log  $\epsilon$  =4.29)nm; HRMS(FAB) Calcd for  $C_{21}H_{17}N_2O_3$  345.1239(M+ $H^+$ ), Found 345.1252; Anal. Calcd for  $C_{21}H_{16}N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$ : C, 71.38; H, 4.85; N, 7.93. Found: C, 71.19; H, 4.88; N, 7.72.

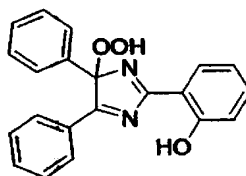


〔化 D〕

[0042] この化合物は、399mgの原料を太陽光灯バブリング酸素の3時間の照射による反応で淡黄色結晶として得た(245mg, 72%)。

mp 111–113°C(dec.);  $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.87(ddd, J=7.8, 2.6, 1 Hz, 1H), 7.13(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.29–7.63(m, 10H), 8.33(m, J=7.7Hz, 2H), 13.7(s, 1H); IR(KBr)  $\nu_{max}$  3360(O-H), 1613(C=N), 1508, 1450, 1284, 780, 758, 743, 689 $cm^{-1}$ ; UV-vis( $CH_2Cl_2$ )  $\lambda_{max}$  288(log  $\epsilon$  =4.29)nm; HRMS(FAB) Calcd for  $C_{21}H_{17}N_2O_3$  345.1239(M+ $H^+$ ), Found 345.1207; Anal. Calcd for  $C_{21}H_{16}N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$ : C, 71.38; H, 4.85; N, 7.93. Found: C, 71.38; H, 4.87; N, 7.76.

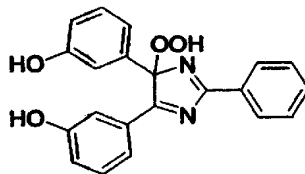




〔化 E〕

4-ヒドロペルオキシ-2-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジフェニル-4H-イソ  
イミダゾール

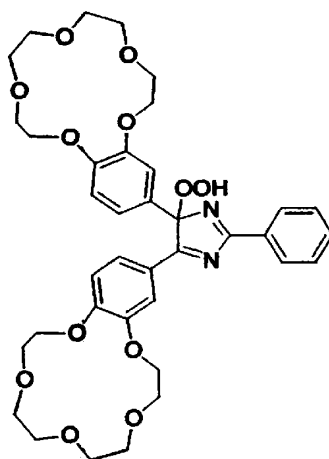
- [0043]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60ml) 中の2-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジフェニルイミダゾール (420mg, 1.34mmol) と MeOH (1ml) 中の触媒量のメチレンブルーを  $\text{O}_2$  雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で7時間太陽光灯で照射した。反応はTLCで追跡した。反応完結後、増感剤をシリカゲルシリンジカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により除去した。触媒を減圧下で濃縮し乾燥した。標題化合物を紫色結晶 (346mg, 75%) として得た。



〔化 F〕

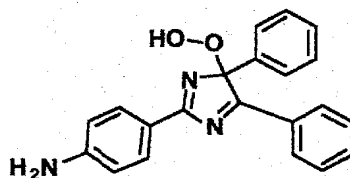
4-ヒドロペルオキシ-4,5-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-4H-イ  
ソイミダゾール

- [0044]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及び MeOH 中の4,5-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルイミダゾール (100mg, 0.305mmol) とアダクトポリマーローズベンガル (500mg) を  $\text{O}_2$  雰囲気下  $-78^\circ\text{C}$  で3時間太陽光灯で照射した。反応をTLCで追跡した。反応完結後、増感剤をろ過で除去した。触媒を減圧下で濃縮し、残渣を乾燥した。標題化合物を無色結晶 (95mg, 86%) として得た。



〔化 G 〕

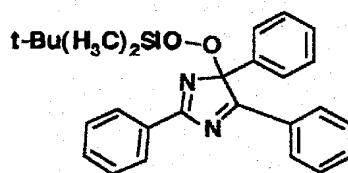
ビス(クラウンエーテル)イオフィンペルオキシド:黄色結晶;mp 99–101°C;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.61(bs), 8.00(m, 2H), 7.96(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.89(dd, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ , 8.5Hz), 7.40(bs, 1H), 7.35–7.30(m, 1H), 7.24–7.20(m, 2H), 6.91(d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.74(dd, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ , 8.5Hz), 6.69(d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 4.30–4.20 (m, 4H), 4.15–4.05(m, 4H), 3.97–3.92(m, 4H), 3.86(t, 2H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.82(t, 2H,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.80–3.75(m, 8H), 3.75–3.69(m, 8H)



〔化 H 〕

2-(4-アミノフェニル)-4-ヒドロペルオキシ-4,5-ジフェニル-4H-イソミダゾール

(E. Vedejs, and P. L. Fuchs, J. Org. Chem., 1971, 36,366–367.): 黄色粉末; mp 147–149°C (dec).; IR(KBr) 3376(N-H), 1603(C=N), 762, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.02(br s, 2H), 6.54(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.29(m, 3H), 7.42–7.49(m, 4H), 7.55(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.93(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 8.32(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 209(log  $\epsilon$  4.33), 300(4.20), 376(3.95) nm; MS(FAB)  $m/z$  344( $\text{M}^++1$ )



〔化 I 〕

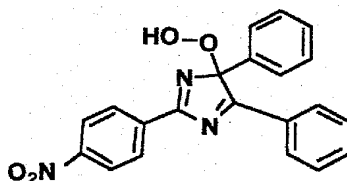
4-*t*-ブチルジメチルシリルペルオキシ-2,4,5-トリフェニル-4*H*-イソイミダゾール、無色粉末;

mp 93.5–96.0°C; IR(KBr) 2960(C–H), 1618(C=N), 886, 826(Si–O)cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H

NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.145(s, 3H), 0.197(s, 3H), 0.843(s, 9H), 7.25–7.29(m, 3H), 7.30–7.35(m, 2H), 7.43(t, J=8.0Hz, 2H), 7.49–7.58(m, 4H), 8.22(d, J=8.0Hz, 2H), 8.48(d, J=7.0Hz, 2H); UV-vis λ<sub>max</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 232(log ε 4.22), 243(4.20),

279(4.30) nm; MS(FAB) m/z 443(M<sup>+</sup>+1); HRMS(FAB) Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si 443.2155, Found 443.2139; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si·1/2H<sub>2</sub>O: C, 71.80; H,

6.92; N, 6.20. Found: C, 72.06; H, 6.80; N, 6.17.



〔化 J 〕

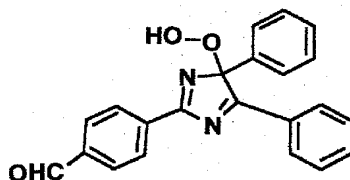
淡黄色粉末; mp 148–159°C(dec.); IR(KBr) 1524(NO<sub>2</sub>), 1350(NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H

NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32–7.38(m, 3H), 7.43(dd, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.55(t, J=8.1Hz, 2H), 7.65(t, J=8.1Hz, 1H), 8.08(d, J=9.2Hz, 2H), 8.18(d, J=9.2Hz, 2H),

8.37(d, J=8.1Hz, 2H), 12.9(s, 1H); UV-vis λ<sub>max</sub> (EtOH) (log ε ) nm; MS(FAB) m/z

374(M<sup>+</sup>+1); Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1/4H<sub>2</sub>O: C, 66.75; H, 4.13; N, 11.12.

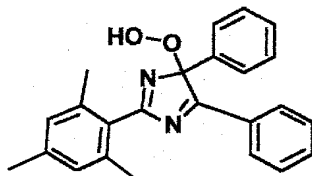
Found: C, 66.73; H, 4.00; N, 11.13;



〔化 K 〕

2-(4-ホルミルフェニル)-4-ヒドロペルオキシ-4,5-ジフェニル-4H-イソイミダゾール

[M. Kimura, M. Tsunenaga, T. Koyama, H. Iga, R. Aizawa, Y. Tachi, and Y. Naruta, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine, 1, C8 30-34(2002)]: 淡黄色粉末; mp 97.0-98.5°C (dec).; IR(KBr) 1705(C=O), 1607(C=N), 835, 690  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.38(m, 3H), 7.45(m, 2H), 7.53(t, J=7.5Hz, 2H), 7.63(t, J=7.5Hz, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 2H), 8.18(d, J=8.0Hz, 2H), 8.36(d, J=7.5Hz, 2H), 10.02(s, 1H), 12.69(br s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 281(log  $\epsilon$  4.48) nm; HRMS(FAB) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  357.1239, Found 357.1216; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 74.15; H, 4.53; N, 7.86. Found: C, 74.29; H, 4.62; N, 9.44.



〔化 L〕

4-ヒドロペルオキシ-2-(2',4',6'-トリメチルフェニル)-4,5-ジフェニル-4H-イソイミダゾール

[M. Kimura, M. Morioka, M. Tsunenaga, and Z-Z Hu, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine, 1, C25 418-421(2002)]: 無色粉末; mp 157-158.5°C (dec). (lit, 158-159.5°C); IR(KBr) 2922(C-H), 1615(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.97(s, 6H), 2.31(s, 3H), 6.83(s, 2H), 7.35-7.57(m, 8H), 8.21(d, J=7.6Hz, 2H), 12.40(br s, 1H); UV-vis  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 229(log  $\epsilon$  4.07) 297(4.18) nm; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56. Found: C, 77.64; H, 6.07; N, 7.57.

[0045] 試験例1

〔制癌効果I〕

細胞障害性の判定は Mosmann (Mosmann, T.; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Meth. 65: 55-63, 1983.)らのMTT法を使って以下のように行った: 人大腸

癌株化細胞を10%FCS添加RPMI 1640培養液中 $5 \times 10^3$ 個/100mlに調整、96穴マイクロプレートにプレーチングし、48時間培養を行った。しかる後、100mlの過酸化物を添加、37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で48時間培養し、MTT assay<sup>1</sup>により細胞障害性を判定した。MTT assay:培養終了後、MTT試薬(5mg/ml In PBS)を20mlずつ各wellに添加し、プレート底部に残ったformazanを0.04N HCl加えイソプロパノールで溶解した。試験波長、参考波長630nmでODを測定した。

生存率、%は次式より算出した。生存率 = (OD実験値 / OD基準) X 100(%) ;

市販のマイトマイトマイシン(MMC)の結果も比較のため含め結果を[表1]に示した

。

[0046]

表 1

制癌剤	制癌剤濃度 ( $\mu$ M/ml)	癌細胞生存率 %
化 A	1	100.1
	10	100.1
	100	78.3
化 B	1	100.3
	10	93.7
	100	37.0
化 C	1	91.9
	10	82.2
	100	11.1
化 D	1	93.3
	10	92.2
	100	71.2
化 E	1	-
	10	88.1
	100	11.8
化 F	1	-
	10	87.4
	100	42.2
化 G	1	-
	10	87.2
	100	48.2
化 H	1	100.0
	10	97.5
	100	87.4
化 I	1	97.2
	10	95.9
	100	60.6
MMC	1	65.0
	10	28.0
	100	14.5

[0047] 表1により明らかなように、本発明の化C、化E等は市販のMMCと比べて遜色ない制癌効果を100  $\mu$  M/Lで示している。この結果はこれらの過酸化物が制癌剤として有効である事を示している。

[0048] 試験例2

〔測定I〕

過酸化物(化A～化L)の化学発光反応に関する反応熱量、化学発光効率の測定を行った。またこの反応で生ずる一重項酸素の発生効率の目安となるイミダゾールの生成量を測定した。これらの結果を表2にまとめた。

[0049] 反応熱測定:前記化合物の発熱量を示差熱分析装置で測定した。

示差熱分析装置を使い化学発光系過酸化物の固体状態での熱測定を次のように行った。過酸化物2～3mg計り取りアルミのカプセルにつめ、島津製のDSC-50で徐々に80～180℃に昇温しながら発熱量を測定した。

[0050] 化学発光の相対光量測定:過酸化物(化A～化L)の反応熱を固体状態およびメタノール溶液を1NのKOHメタノール溶液を10:1の割合でまぜ浜松ホトニクス製のPMAで光量を測定し、化Aの発光量を基準の1として装置光量を測定した。結果を表2にまとめた。

[0051] イミダゾールの生成:反応液を液体クロマトにより定量下:展開相セファデックス、展開液=水:エタノール(1:1)。結果を表2にまとめた。

[0052]

表 2

Entry	溶液反応熱 <sup>a</sup> / kcal/mol	イミダゾール 収率 <sup>a</sup> %	固体反応熱 / kcal/mol	固体反応イミ ダゾール収率 %	相対化学発光 量 <sup>b</sup>
化 A	53.8	13	18.7	45	1
化 B	66.3	~0	61.0	~0	160
化 C	--- <sup>c</sup>	--- <sup>c</sup>	53.6	--- <sup>c</sup>	1.02
化 D	--- <sup>c</sup>	--- <sup>c</sup>	47.6	--- <sup>c</sup>	0.232
化 H	46.0	3	35.3	~0	1.6
化 I	--- <sup>c</sup>	--- <sup>c</sup>	91.4	--- <sup>c</sup>	0.58
化 J	48.7	49	52.3	50	0.60
化 K	22.4	58	15.0	55	~0
化 L	54.0	~0	50.5	~0	2.2

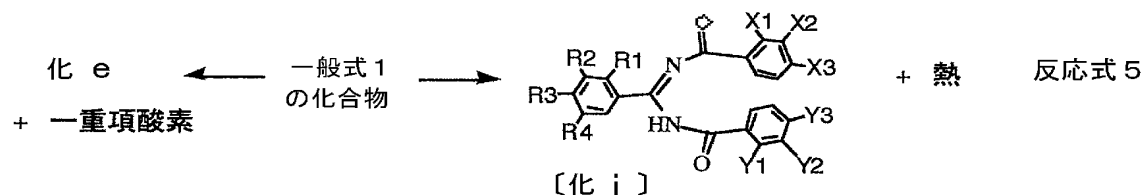
a) 1N KOH/MeOHで反応開始 b) 化Aを基準1としたときの相対発光効率 c) 測定せず。

[0053] 試験例3

[反応例]

一般式1の過酸化物は、化学発光反応、およびアルコール溶媒中で下記反応式5の様に反応する。一重項酸素はイミダゾール[化e]の生成と対を成し、熱の発生はアミジン[化i]の生成と対を成す。

[0054] [一重項酸素の確認]



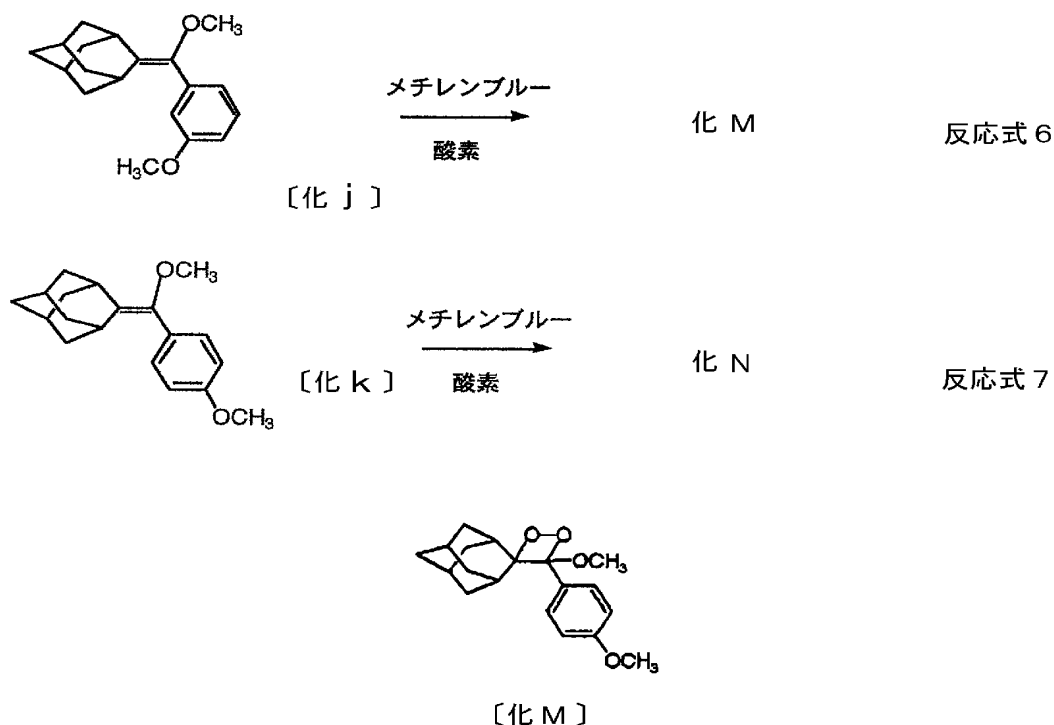


化学発光反応の条件下生成物がどのような成分から成っているかHPLCで行った：測定条件：カラム Intersil ODS-3 (46mm×150mm)；溶媒MeOH:H<sub>2</sub>O=7:3, rate 1.0ml/min. 反応条件：過酸化剤濃度： $(5 \times 10^{-3} \text{ M} / \text{CHCl}_3)$  1.0ml、塩基濃度：0.5M KOH/MeOH 0.10ml、反応時間：混合後10分放置して酢酸で中和。一重項酸素は東北電子の赤外分光器で確認し、1,3-ジフェニルベンゾフランベンゾで定量した。しかるに相当するイミダゾール[化e]と一重項酸素は同じ生成量となった。化eの生成量を測れば一重項の生成量を正確に求められる。分解生成物は化eとアミジン[化i]からなると考えられるが、アミジンは加水分解を受けやすいため直接的に定量出来なかった。化A、化J及び化Kは、特に良い一重項酸素発生剤である事が判る(表2)。

[0055] 実施例4

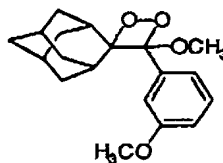
[ジオキセタン類の合成]

下記化j及び化kをE.F.Ullmanらの方法[United States Patent 3,689,391(1972)]の方法で合成し、以下の反応式6又は7に示すジオキセタン化はイミダゾール誘導体の過酸化に準じておこない、本発明のジオキセタン類(化M及び化N)を合成した。



3-(2'-スピロアダマンタン)-4-メキシ-4-(4''-メキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン

$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.97(d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 1.23(d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 1H), 1.45-1.81(m, 10H), 1.91(d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 2.17(s, 1H), 3.02(s, 1H), 3.21(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.94(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53(br s, 2H), 7.33 ppm (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H); IR(KBr) 2918, 1611, 1512, 1175  $\text{cm}^{-1}$



〔化 N 〕

3-(2'-スピロアダマンタン)-4-メキシ-4-(3''-メキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン

$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.03 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 1.24(d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 1.45-1.90(m, 10H), 2.12(s, 1H), 3.04(s, 1H), 3.23(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.94(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18(br s, 2H), 7.33 ppm (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H); IR(KBr) 2920, 2860, 1586  $\text{cm}^{-1}$

#### [0056] 試験例4

##### 〔測定II〕

反応熱測定:前記化合物の発熱量を示差熱分析装置で上記〔測定I〕に示した通り測定した。ジオキセタン化合物の固体状態での熱測定を次のように行った。ジオキセタン化合物を2~3mg計り取りアルミのカプセルにつめ、島津製のDSC-50で徐々に80~180℃に昇温しながら発熱量を測定した。結果は表3に示した。

[0057]

表 3 ジオキセタン類の反応熱と癌細胞生存率

Entry	個体反応熱 / kcal/mol	細胞生存率 % (100 $\mu$ M) <sup>a</sup>
化 M	68.8	55
化 N	66.8	67

a MTT 測定 of 化M及び化N の濃度

[0058] 試験例5

〔制癌効果II〕

〔制癌効果I〕に示したMTT法で測定した結果を表3に示した。

[0059] 実施例5

下記〔化O〕及び〔化P〕の化合物を、実施例1、実施例2及び実施例3に準じて合成した。具体的には、テレフタルアルデヒド(0.340g、2.54mmol)、〔化g〕のベンジル(1.03g、4.90mmol)及び酢酸アンモニウム(3.88g、50.4mmol)を酢酸(60mL)中で反応させ粗生成物を得、これを1,4-ジオキサン又はDMAc-H<sub>2</sub>Oから再結晶化して〔化l〕の化合物を無色粉末として得た(1.18g、93%)。

〔化l〕の化合物の分析結果:

m.p. >300°C (IPE Letters, vol.3, p.30-34(2002), 410-412°C); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.22-7.44(m, 12H), 7.45-7.59(m, 8H), 8.18(s, 4H), 12.8(br s, 1H); FT-IR(KBr)  $\nu$  max 1605(C=N), 1489, 1444, 843, 766, 696 cm<sup>-1</sup>; UV(DMSO)  $\lambda$  max(log  $\epsilon$ ) 304 (sh) (4.32), 362 (4.69) nm; MS (m/z, FAB) 515(M+1); HRMS (FAB) Observed m/z 515.2238 ([M+H]<sup>+</sup>), Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub> 515.2236; Elemental Analysis Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>: C 84.02, H 5.09, N 10.89, Found: C 83.33, H 5.11, N 10.80.

[0060] 〔化l〕の化合物(77.2mg、0.150mmol)にメチレンブルーを加えて、酸素を吹き込みながら太陽灯を13時間照射して〔化O〕の化合物(43.4mg、50%)を淡黄色粉末として得た。

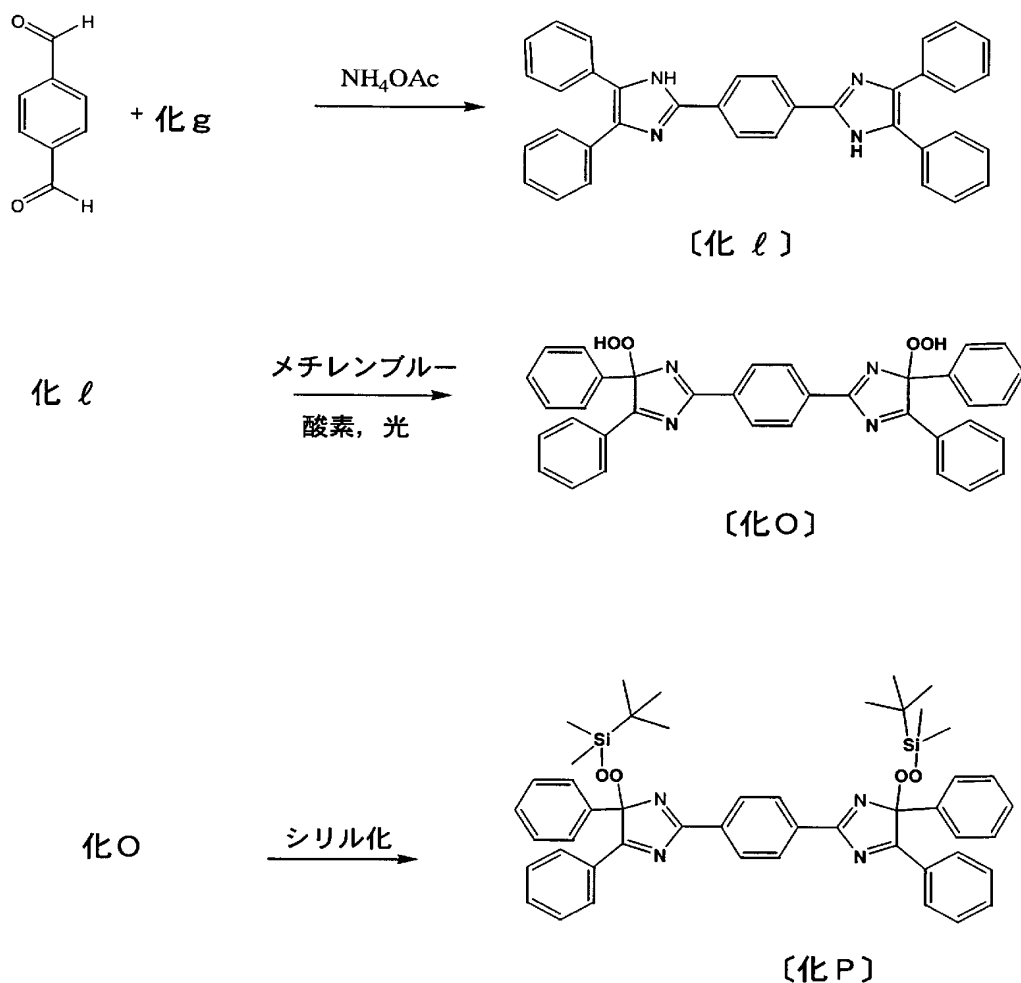
〔化O〕の化合物の分析結果:

m.p. 108°C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.25–7.70(m,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 16H), 8.13(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 4H), 8.54(m, 4H), 12.7(br s, 2H); FT-IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1607(C=N), 1560.

[0061] 〔化O〕の化合物を $t$ -ブチルジメチルシリル化して〔化P〕の化合物を無色粉末として得た。

〔化P〕の化合物の分析結果:

m.p. 177–182°C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.17(s, 6H), 0.20(s, 6H), 0.84(s, 18H), 7.28–7.32(m, 6H), 7.33–7.37(m, 4H), 7.45(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 4H), 7.53(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 8.25(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 4H), 8.61(s, 4H).



[0062] 化Oは、47.1Kcal/molの発熱量、化Pは、融点177～182°C(分解)、147

Kcal/mol の発熱量及び41%のイミダゾール収率を有していた。

[0063] 実施例6

下記〔化Q〕及び〔化R〕の化合物を、実施例1、実施例2及び実施例3に準じて合成した。イソフタルアルデヒド(0.275g、2.05mmol)、〔化g〕のベンジル(1.02g、4.85mmol)及び酢酸アンモニウム(6.65g、86.2mmol)を酢酸(40mL)中で反応させ粗生成物を得、これを酢酸エチルから再結晶化して〔化m〕の化合物(0.847g、69%)を無色針状物として得た。

[0064] 〔化m〕の化合物の分析結果:

m.p. 294–296°C;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.20–7.47(m, 12H), 7.50–7.61(m, 9H), 8.07(d,  $J$ = 7.7Hz, 2H), 8.80(s, 1H), 12.8(br s, 2H); FT-IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1603(C=N), 1485, 1456, 762, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; UV(DMSO)  $\lambda_{\text{max}}$ (log  $\epsilon$ ) 315(4.75) nm; MS ( $m/z$ , FAB) 515( $M+1$ ); HRMS (FAB) Observed  $m/z$  515.2233 ( $[M+H]^+$ ), Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{N}_4$  515.2236; Elemental Analysis Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ : C 79.71, H 5.69, N 9.30, Found: C 79.49, H 5.63, N 9.37.

[0065] 〔化m〕の化合物(216mg、0.358mmol)にメチレンブルーを加えて、酸素を吹き込みながら太陽灯を7時間照射して〔化Q〕の化合物を無色粉末として得た(176mg、90%)。

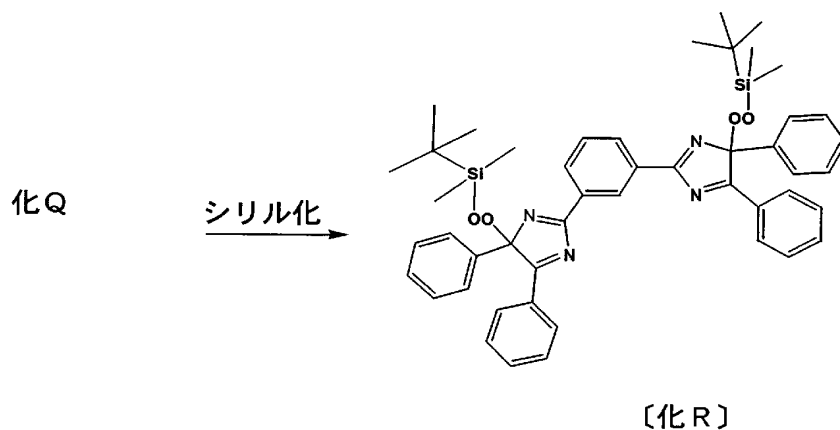
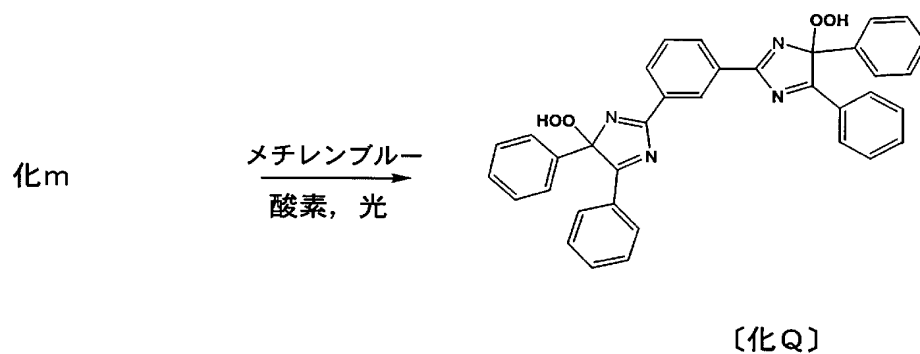
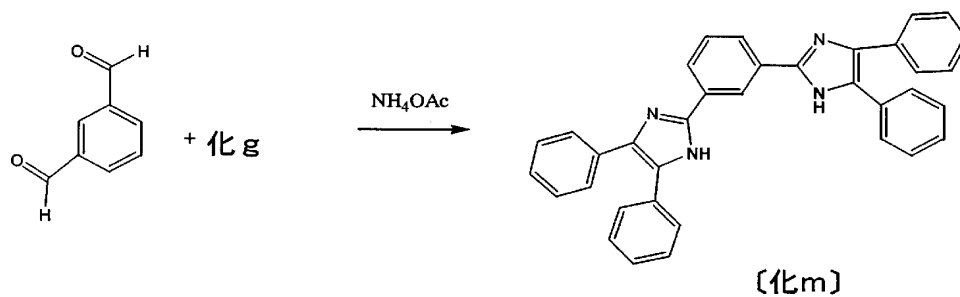
[0066] 〔化Q〕の化合物の分析結果:

m.p. 129–132°C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR(MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.21–7.93(m, 17H), 8.14(d,  $J$ = 7.3Hz, 4H), 8.56( $J$ = 8.7, 2Hz, 2H), 9.28(d,  $J$ = 2Hz, 1H); FT-IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1618

〔化Q〕の化合物を $t$ -ブチルジメチルシリル化して〔化R〕の化合物を得た。

[0067] 〔化R〕の化合物の分析結果:

m.p. 52–61.5°C;  $^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.15(s, 6H), 0.18(s, 6H), 0.83(s, 18H), 7.20–7.70(m, 17H), 8.25(d,  $J$ = 8.0Hz, 4H), 8.60(m, 2H), 9.52(m, 1H).



[0068] 化Qは、30.5Kcal/molの発熱量、化Rは、143Kcal/molの発熱量を有していた。

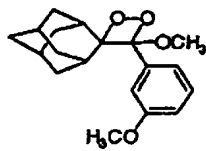
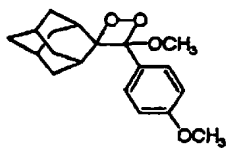
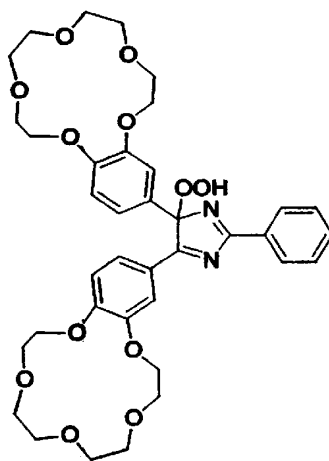
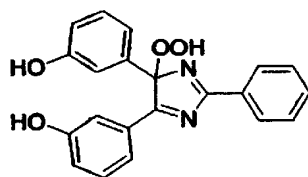
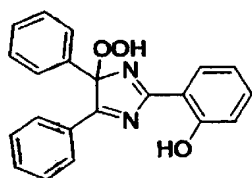
#### 産業上の利用の可能性

[0069] 本発明の発熱剤は、20Kcal/molから90Kcal/mol程度の反応熱及び／又は約50%程度の一重項酸素収率を示し、これを含む医薬組成物は、副作用、耐性がでにくく、患者への負担が少なく、高い制癌活性を示す。

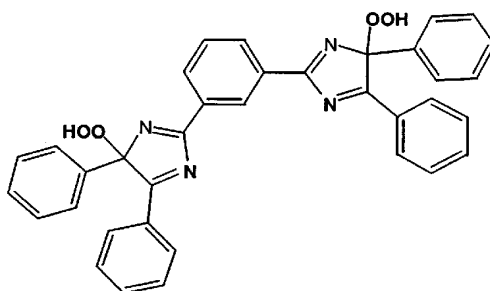
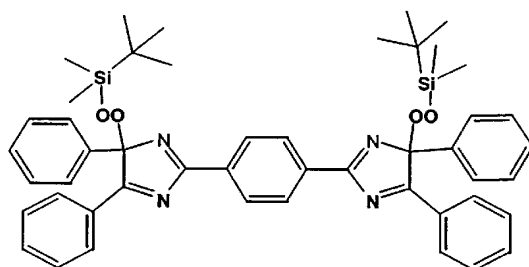
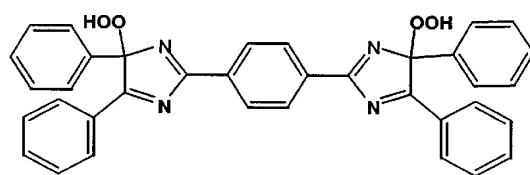
### 請求の範囲

- [1] 有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤。
- [2] 制癌又は細胞の突然死誘発のための、請求項1記載の発生剤。
- [3] 癌細胞が存在する部位の環境下で熱及び／又は一重項酸素を発生する、請求項1又は2記載の発生剤。
- [4] 細胞への取り込みが促進されている、請求項1～3のいずれか1項記載の発生剤。
- [5] 有機過酸化物がイミダゾール誘導体の過酸化物である、請求項1～4のいずれか1項記載の発生剤。
- [6] 化学発光物質がジオキセタン化合物である、請求項1～4のいずれか1項記載の発生剤。
- [7] 熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む癌の治療用医薬組成物。
- [8] 熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む細胞の突然死を誘発するための医薬組成物。

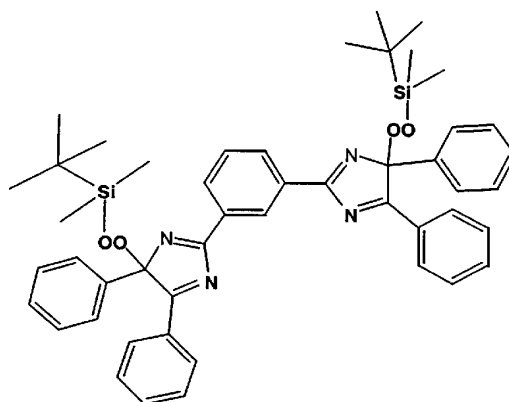
[9]







又は



で示される化合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006017

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D233/70, A61K31/357, 31/416, 31/4178, 45/00, A61P35/00, 43/00,  
C07D305/14, 405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D233/70, A61K31/357, 31/416, 31/4178, 45/00, A61P35/00, 43/00,  
C07D305/14, 405/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CA (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 5952311 A (Iowa State University Research Foundation Inc., USA), 14 September, 1999 (14.09.99), & JP 07-504430 A & EP 675955 A & WO 94/14956 A1	7, 8 1-6
X A	US 5786198 A (Iowa State University Research Foundation), 28 July, 1998 (28.07.98), & JP 07-504430 A & EP 675955 A & WO 94/14956 A1	7, 8 1-6
A	US 6160024 A (Iowa State University Research Foundation, Inc., USA), 12 December, 2000 (12.12.00), & JP 07-504430 A & EP 675955 A & WO 94/14956 A1	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April, 2005 (13.04.05)

Date of mailing of the international search report

05 July, 2005 (05.07.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006017

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 4-279569 A (MANAC Inc.), 05 October, 1992 (05.10.92), (Family: none)	1-8
A	JP 63-14788 A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 21 January, 1988 (21.01.88), (Family: none)	1-8
A	JP 5-117241 A (Tetsuya ICHIKAWA), 14 May, 1993 (14.05.93), (Family: none)	1-8
X	TSUNENAGA, Mitsuru, et al., Effect of conformational change on chemiluminescence efficiency of 2-(2-hydroxyphenyl)-4, 5-diphenylimidazole possessing chelating ability, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicines, Vol.4, No.5, pages 633 to 638, 2003	9
X	KIMURA, Masaru et al., Effect of conformational change on chemiluminescence efficiency of 2-(Ar)-4, 5-diphenyl-4H-hydroperoxy-H-imidazole; a new potential signaling system, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicines, Vol.1, No.3, pages 418 to 421, 2000	9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006017

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A technical matter described in claim 1 is "an agent for generating heat and/or singlet oxygen which comprises an organic peroxide or a chemiluminescent compound." However, the "agent for generating heat and/or singlet oxygen which comprises an organic peroxide" and the "agent for generating heat and/or singlet oxygen which comprises a chemiluminescent compound" have no matter common to these with respect to the chemical structures of the compounds used. Furthermore, no matter which is regarded as "a special technical feature" common to these can be found.

The subject matters of claims 2-9 are the subject matter of claim 1 which (continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006017

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

hasbeentechnicallylimited,amedicinalcompositionhavingthetechnical feature of claim 1, or a compound itself. Consequently, in these subject matters also, the subject matters in which "an organic peroxide" is a technical feature and the subject matters in which "a chemiluminescent compound" is a technical feature have no "special technical feature" common between these.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D233/70, A61K31/357, 31/416, 31/4178, 45/00, A61P35/00, 43/00, C07D305/14, 405/14

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D233/70, A61K31/357, 31/416, 31/4178, 45/00, A61P35/00, 43/00, C07D305/14, 405/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(STN), CA(STN), CApplus(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US 5952311 A (Iowa State University Research Foundation Inc., USA) 1999.09.14 & JP 07-504430 A & EP 675955 A & WO 94/14956 A1	7、8 1-6
X A	US 5786198 A (Iowa State University Research Foundation) 1998.07.28 & JP 07-504430 A & EP 675955 A & WO 94/14956 A1	7、8 1-6
A	US 6160024 A (Iowa State University Research Foundation, Inc., USA) 2000.12.12 & JP 07-504430 A & EP 675955 A & WO 94/14956 A1	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.04.2005

国際調査報告の発送日

05.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

8213

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 4-279569 A (マナツク株式会社) 1992.10.05 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 63-14788 A (明治乳業株式会社) 1988.01.21 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 5-117241 A (市川哲也) 1993.05.14 (ファミリーなし)	1-8
X	Tsunenaga, Mitsuru, et al.,, Effect of conformational change on chemiluminescence efficiency of 2-(2-hydroxyphenyl)-4,5-diphenylimidazole possessing chelating ability, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicines, Vol. 4, No. 5, pp. 633-638, 2003	9
X	Kimura, Masaru, et al.,, Effect of conformational change on chemiluminescence efficiency of 2-(Ar)-4,5-diphenyl-4H-hydroperoxy-H-imidazole: a new potential signaling system, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicines, Vol. 1, No. 3, pp. 418-421, 2000	9

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載の技術的事項は「有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤」であるが、「有機過酸化物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤」と「化学発光化合物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤」とでは、用いられる化合物の化学構造において両者に共通するものはない。また、他に両者において共通する「特別な技術的特徴」といえるものは見いだせない。

また、請求の範囲2-9は、請求の範囲1をさらに技術的に限縮したものか、請求の範囲1に記載の技術的特徴を備えた医薬組成物或いは、化合物自体に関する発明であるから、同様に、「有機過酸化物」を技術的特徴とする発明の場合と「化学発光化合物」を技術的特徴とする発明の場合とでは両者に共通する「特別な技術的特徴」は存在しない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。